

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1929-1930

N° 112

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
DIPHTÉRIE A RÉPÉTITION

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 4 Avril 1930

PAR

Arnaud-René PRIOLEAU

Ancien externe des Hôpitaux,
Né à Ambès (Gironde), le 12 décembre 1903.

Examineurs de la Thèse	{	MM SABRAZÈS, professeur	<i>Président.</i>
		LEURET, professeur	<i>Juges.</i>
		MURATET, agrégé	
		DAMADE, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1930

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1929-1930

N° 112

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
DIPHTÉRIE A RÉPÉTITION

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 4 Avril 1930

PAR

Arnaud-René PRIOLEAU

Ancien externe des Hôpitaux,

Né à Ambès (Gironde), le 12 décembre 1903.

Examineurs de la Thèse	{	MM SABRAZÈS, professeur	<i>Président.</i>
		LEURET, professeur	} <i>Juges.</i>
		MURATET, agrégé	
		DAMADE, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX



M. SIGALAS. Doyen

PROFESSEURS HONORAIRES

LANELONGUE, POUSSON, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH
RIVIÈRE, BARTHE, LE DANTEC.

PROFESSEURS

MM.			MM.
Clinique médicale	VERGER.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique chirurgicale	CASSAET.	Clinique gynécologique...	GUYOT.
Pathologie et thérapeutique générales	CHAVANNAZ.	Clinique médicale des maladies des enfants.....	CRUCHET
Clinique d'accouchements.	BEGOUIN.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGES.
Anatomie pathologique et microscopie clinique...	CARLES.	Physique médicale et pharmacéutique	SIGALAS.
Anatomie	ANDERODIAS.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques.....	BONNIN
Anatomie générale et histologie	SABRAZES.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	PETGES.
Physiologie	VILLEMIN.	Clin. des mal. des voies urinaires..	DUVERGEY
Hygiène	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	ABADIE
Médecine légale et déontologie	PACHON.	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie...	PORTMANN.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale..	AUCHE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Chimie	LANDE	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Botanique et matière médicale.....	RÉCHOU		
Pharmacie	CHELLE.		
Zoologie et parasitologie..	BEILLE.		
Médecine expérimentale..	DUPOUY.		
Clinique ophtalmologique.	MANDOUL.		
	MAURIAC.		
	TEULIÈRES.		

MM. DELAUNAY (Physiologie). — MICHELEAU, LEURET,
DUPÉRIÉ (Médecine générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM	
Anatomie	DUBECO.	Maladies mentales... ..	PERRENS.
Histologie	LACOSTE.		PAPIN.
Anatomie pathologique...	MURATET.	Chirurgie générale.....	JEANNENEY
Parasitologie et Sciences naturelles	R. SIGALAS.		CHARRIER.
		Obstétrique	LOUBAT.
			PERY.
			N.
Médecine générale.....	CREYX	Ophtalmologie	BEAUVIEUX
	AUBERTIN.	Pharmacie	GOLSE.
	DAMADE		
	PIECHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
	N...		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire	CAVALIE	Puériculture	N.
Médecine opératoire	PAPIN	Démonstrations et préparat. pharmac.	N.
Accouchements	PÉRY.	Pharmacie chimique	GOLSE
Ophtalmologie	CABANNES	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes . MM. N.

Cours complémentaire annexe — Prothèse et rééducation professionnelle GOURDON

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR JEAN SABRAZES

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
ET DE MICROSCOPIE CLINIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE BORDEAUX

MÉDECIN CHEF DU SERVICE DES CONTAGIEUX
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
ET DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, nous nous plaisons à jeter un regard en arrière pour avoir une vue d'ensemble sur notre *curriculum studiorum*.

Il nous est agréable de rappeler l'accueil chaleureux que nous firent nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux et de signaler tout le bénéfice que nous avons retiré de leur enseignement. Nous avons toujours trouvé chez ceux qui nous ont dirigé dans notre travail quotidien une bienveillante attention dans leur empressement à nous donner des notions scientifiques émanées de sources très sûres.

Nous avons débuté comme stagiaire à l'hôpital St-André dans le service de M. le Docteur Bousquet; nous avons toujours admiré en lui les nobles qualités du praticien rompu à sa profession et nous lui conservons le meilleur de notre reconnaissance.

Successivement, nous sommes devenu l'élève des Docteurs Rabère, Rocaz, Blanchot, Brindel et Charrier qui ont guidé notre éducation clinique avec leur talent et distinction coutumiers.

En janvier 1928, nous avons fait un stage d'externe dans le service de M. le Professeur Leuret. De notre passage au Sanatorium de Feuillas, nous gardons un excellent souvenir et nous tenons tout particulièrement à exprimer ici notre entière gratitude à ce maître dévoué qui fut si bienveillant à notre égard.

Plus tard, nous avons travaillé sous la haute direction

de M. le Professeur Petges dont les leçons nous furent des plus profitables.

En dernier lieu, nous avons terminé nos études comme élève de M. le Professeur Sabrazès qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse après nous avoir gratifié du meilleur de sa science. Nous avons trouvé en lui un magnifique exemple de travailleur à l'activité débordante et insatiable; nous ne l'oublierons pas. Qu'il veuille bien accepter nos plus humbles remerciements pour les conseils qu'il nous a toujours prodigués.

Il nous reste encore une obligation; c'est de remercier MM. les Professeurs L. Martin, Ch. Zoeller et Teissier de Paris qui nous ont fourni des renseignements très utiles pour élaborer notre travail.

INTRODUCTION

Un bon nombre de maladies infectieuses confèrent l'immunité; nous mentionnerons entre autres, la rougeole, la scarlatine, la variole, la varicelle, la fièvre typhoïde, les oreillons, encore qu'il ne soit pas exceptionnel de relever deux fois chez un même sujet, à plusieurs années d'intervalles l'une ou l'autre de ces maladies comme on le verra dans la thèse de Lorena faite sous la direction de M. le Professeur Sabrazès.

Peut-on avoir plusieurs fois la diphtérie ? Cette question, banale en apparence, n'a pas été souvent traitée. M. le Professeur Sabrazès ayant observé dans son service hospitalier des cas de diphtérie chez des malades qui avaient, longtemps auparavant, subi une première atteinte de cette maladie infectieuse, nous a inspiré ce sujet de thèse et a mis à notre disposition les documents provenant de son service.

Ce travail a été fait sous sa direction. Il comportera :

- 1° Un rapide exposé de l'historique de la question;
 - 2° Un résumé de quelques observations du service d'Isolation des contagieux de l'hôpital Pellegrin dirigé par M. le Professeur Sabrazès;
 - 3° Les déductions qu'il faut tirer des cas étudiés et la conduite à tenir afin d'éviter le retour d'atteintes diphtériques.
-

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La diphtérie redoublée paraît être chose assez rare, si l'on considère le petit nombre de cas qui en ont été relatés.

Les plus anciens remontent au début du ^{xix}^e siècle; ils ont été contestés par certains auteurs alors que d'autres les admettaient parfaitement.

Il semble que la première observation de ces cas ait été rapportée en 1805 par Carron d'Annecy. Puis Lechevrel en 1806, Home en 1809, Mercier, de Rochefort en 1811, signalent une nouvelle atteinte de croup chez des enfants qu'ils avaient eux-mêmes traités.

Guersant, en 1853, rapporte deux cas bien étudiés et détaillés. Milliard, en 1858, cite une récurrence de croup. En 1859, Peter rapporte deux cas; dans le premier, il s'agit d'un croup redoublé; dans le deuxième, c'est une angine diphtérique qui réapparaît quelques temps après une première atteinte. Cohnheim, de Dresde, en 1885, cite le cas d'une famille de cinq personnes qui ont fait des répétitions d'angines à bacilles de Loëffler. En 1894, Wolf Lewin rapporte un cas d'angine redoublée ainsi que Nicolaüs Vucetic Schabatz en 1896.

Golay, dans la *Revue de la Suisse romande* (1897) cite le cas d'un enfant de huit ans qui aurait eu quatre atteintes consécutives d'angine diphtérique.

En 1899, Brossard rapporte deux observations :

a) Première atteinte : croup grave; deuxième atteinte : angine diphtérique.

b) Première atteinte : angine diphtérique pure; deuxième atteinte semblable à la première.

Ausset (1900), de Gioote et Lamborelle (1902), Nobécourt et Dupasquier (1903) rapportent trois observations d'angines diphtériques redoublées. En 1903, Raulin, dans la *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, cite un nouveau cas. A la même époque, Concetti, de Rome, fait l'exposé de six observations nouvelles. Dans sa thèse de Paris (1904), Gérard ajoute à la liste huit cas nouveaux de retours offensifs.

A partir de cette époque, les publications se raréfient d'une manière très sensible.

En 1907, Barbier relate trois cas dans lesquels il y eut répétition de manifestations diphtériques consécutives à l'apparition d'une rougeole.

Dans la *Gazette médicale de Paris* du 19 avril 1916, Louis Martin et Darré écrivent qu'un enfant fit une rechute de croup et d'angine diphtérique survenue trente jours après la dernière injection de sérum.

En 1925, MM. Zoeller et Manoussakis relatent l'histoire de six porteurs rebelles de bacilles diphtériques et citent le cas d'un homme qui fit une récurrence d'angine de cette nature.

Dans le *Journal des Sciences médicales de Lille* du 9 décembre 1928, MM. Deherippon et Lamoril signalent, chez un enfant de trois ans, quatre atteintes d'angine diphtérique cliniquement et bactériologiquement confirmées, échelonnées sur février 1927, janvier 1928, mars 1928 et novembre 1928.

Si nous étudions en détail, les observations précitées, nous constatons que :

1° Un sujet peut avoir deux atteintes consécutives de croup.

C'est ce qu'avait vu Guersant qui affirmait :

« a) qu'un enfant peut avoir deux fois le vrai croup.

« b) Qu'une deuxième atteinte peut être aussi grave que la première et entraîner une deuxième trachéotomie. »

2° On peut voir également deux angines évoluer consécutivement chez le même individu.

3° Il est plus rare de voir une angine évoluer chez un enfant ayant déjà eu le croup et inversement de voir évoluer un croup chez un enfant ayant eu une angine. \

Il fut d'opinion courante que la localisation dans la récurrence était la même que dans la première atteinte portant sur le terrain précédemment touché. Les travaux de Concetti vinrent appuyer cette manière de voir. Sur vingt-trois récurrences observées, la localisation fut vingt-deux fois la même et une seule fois elle fut différente.

4° Les récurrences surviennent environ un mois après la première atteinte; mais l'intervalle qui les sépare peut être plus important.

Sur les huit cas que rapporte Gérard dans sa thèse, 7 d'entre eux sont relatifs à une répétition survenant de 25 jours à 8 mois et demi après l'infection primitive. Pour le huitième cas, elle ne survint que trois ans plus tard.

« Il est certain qu'on peut voir, bien que le cas soit très rare, une diphtérie survenir avec tous ses symptômes quelques jours après une première atteinte... Depuis le début de la sérothérapie dont on connaît la possibilité des réinfections dans la diphtérie... Quand on traite par doses élevées de sérum, l'enfant est à l'abri d'une nouvelle atteinte; les récurrences, si elles se produisent, ne se voient que six mois ou un an plus tard. »

Il faut d'ailleurs bien se garder d'affirmer qu'une rechute est de nature diphtérique. La deuxième atteinte, malgré la présence de bacilles, constatée par les examens de laboratoire peut n'être qu'une angine rouge ou pultacée ou phlegmo-neuse d'une autre nature que l'angine diphtérique, évoluant chez un porteur chronique de germes.

6° Il faut traiter une rechute comme une première atteinte, car, la gravité n'en est pas nécessairement amoindrie comme on l'a cru pendant longtemps.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Nous allons maintenant résumer onze observations du service d'isolement des contagieux de M. le professeur Sabrazès. Nous avons compulsé quatre cent's cas environ de diphthérie s'étant manifestée chez des adultes jeunes (à l'opposé des cas cités dans l'historique qui relèvent tous, sauf un, de la médecine infantile). Onze cas, dans les archives du service, répondent au sujet de notre thèse.

Disons tout de suite que l'étiquette d'angine diphthérique leur a été attribuée à la suite de leur étude clinique et que la vérification a été faite par le laboratoire de l'Institut Pasteur municipal de Bordeaux que dirige avec tant d'autorité M. le Professeur Georges Dubreuilh.

Toutes les fois, à une exception près, c'est la variété des bacilles longs qui a causé les symptômes observés chez ces différents malades.

Ajoutons que des examens directs sur frottis sont pratiqués au laboratoire du service par M. Sabrazès et M. Pauzat, chef de laboratoire.

Un traitement de porteurs de germes a été systématiquement pratiqué dans chaque cas.

Observation I

Célestin P..., 22 ans, entre le 22 février 1916 à l'hôpital d'isolement.

Malade depuis la veille, il ressent une vive douleur cervicale,

des fourmillements dans les doigts et une grande faiblesse dans les jambes.

A son arrivée, l'attention du médecin est attirée du côté de l'arrière-gorge qui est très rouge. L'amygdale gauche est tapissée de fausses membranes blanchâtres. Pendant trois jours, la température oscille autour de 39°; dans les quatre jours qui suivent, elle est voisine de 38°.

Il existe une tuméfaction des ganglions sous-maxillaires.

Examen bactériologique : angine diphtérique. Ensemencement des mucosités fait le 23 février :

Bacilles diphtériques courts

Traitement sérothérapique habituel : injection de 40 cc. de sérum antidiphtérique par voie musculaire et de 40 cc. sous la peau; puis injection sous-cutanée quotidienne de 20 cc. jusqu'à disparition des fausses membranes.

Désinfection bucco-pharyngée.

En 10 jours, régression absolue de tous les phénomènes observés.

Dans les antécédents personnels de ce malade, on note :

fièvre typhoïde à 7 ans;

rougeole à 8 ans;

croup à 8 ans.

Observation II

Louis B .., 19 ans entre le 17 avril 1917 parce qu'il souffre de la gorge depuis trois jours.

L'amygdale droite est tuméfiée et recouverte en totalité d'une membrane blanc jaunâtre, présentant une tache grise de la dimension d'une pièce de 50 centimes.

L'amygdale gauche est tuméfiée, rouge, sans fausses membranes.

La luette et la paroi postérieure du pharynx sont rouges. La déglutition de la salive est pénible.

Les ganglions retro-maxillaires sont tuméfiés et douloureux. La température varie de 37° à 37°5. Pouls.: 84.

L'examen des mucosités montre la présence de bâtonnets à grains polaires.

Ensemencement fait le 20 avril. Réponse du laboratoire : bacilles diphtériques longs.

Antécédents personnels :

Croup dans l'enfance déjà combattu par l'administration de sérum.

Observation III

Jules L., 27 ans entre à l'hôpital d'Isolement des contagieux le 30 septembre 1917, avec le diagnostic d'angine douteuse.

Examen : Le malade se plaint d'un mal de gorge assez violent. La déglutition est difficile et douloureuse; salivation abondante.

Tuméfaction sous-maxillaire très apparente à gauche; cou proconsulaire. A la palpation on sent un gros ganglion du volume d'une noix.

A droite, petits ganglions.

L'arrière gorge présente une rougeur diffuse; les amygdales sont très hypertrophiées avec un léger exsudat blanchâtre mince et non adhérent. La température oscille entre 37° et 38°.

On injecte du sérum et le sixième jour, les phénomènes s'apaisent; la température tombe au dessous de 37°.

Ensemencement fait le 1^{er} octobre 1917 : rares bacilles diphtériques courts.

Le 24 octobre, le malade qui est en voie de convalescence est pris d'une recrudescence de la température qui atteint 39°. Le pouls est à 104, régulier, bien frappé. La déglutition redevient difficile. Malaise général avec légère céphalée.

Examen : Légère tuméfaction bi-latérale des ganglions sous-maxillaires. Rougeur diffuse de l'arrière gorge avec pseudo membranes sur deux grosses amygdales et situées sur la face interne des tonsilles et entre leur face postérieure et le pilier postérieur du voile du palais.

Les bruits du cœur sont assourdis et la tension artérielle diminuée.

Six jours après, les phénomènes s'amendent sous l'influence du traitement sérothérapique.

Le 10 novembre, tout exsudat a disparu.

Ensemencement du 24 octobre 1917 : Diphtérie : bacilles longs.

Ensemencement du 28 octobre 1917 : diphtérie : bacilles longs.

Dans les antécédents de ce malade, on trouve une susceptibilité particulière aux angines.

Une angine diphtérique avait été diagnostiquée et confirmée par le laboratoire de l'hôpital de Laval en 1916.

Observation IV

Georges V... 23 ans entre à l'Isolément le 15 juillet 1918 avec le diagnostic d'angine suspecte.

Depuis quatre jours, il éprouve de la lassitude, de la céphalée, de la fièvre et un mal de gorge; il lui est quasi impossible de déglutir.

Examen : Inflammation de la cavité bucco-pharyngée; les amygdales sont tuméfiées et rouges, tapissées d'un enduit qui ne ressemble pas à des fausses membranes.

La température qui était de 39° au début tombe à 38°5 où elle demeure pendant deux jours.

On institue un traitement au sérum en attendant la réponse du laboratoire.

L'ensemencement des mucosités pratiqué le 17 juillet donne : streptocoques et staphylocoques.

Il s'agit donc d'une angine banale, mais la recherche des antécédents fait savoir que :

- a) ce malade est sujet aux angines;
- b) il a eu le croup à l'âge de 9 ans;
- c) il a eu une angine diphtérique en 1915.

Observation V

Raoul B..., 30 ans entre dans le service d'Isolément le 27 juillet 1918 avec le diagnostic d'angine suspecte.

Depuis cinq jours, il a de violentes céphalées et de la fièvre.

La gorge est sensible surtout du côté gauche et la déglutition est pénible.

L'amygdale gauche est tuméfiée et couverte d'un exsudat blanchâtre. L'amygdale droite est augmentée de volume et rouge. La langue est très saburrale.

Les ganglions carotidiens et sous-maxillaires correspondants sont hypertrophiés et douloureux à la palpation.

A son entrée, le malade a une température de 38°8. Le lendemain, chute à 37°8. Les jours suivants, elle voisine la normale.

Ensemencement fait le 30 juillet : diphtérie : bacilles longs.

Ensemencement fait le 2 août : diphtérie : quelques bacilles courts.

Sort guéri le 20 août 1918.

Antécédents : scarlatine à 7 ans; croup à 8 ans.

Observation VI

Louis C..., 22 ans, entre à l'hôpital Pellegrin dans le service de M. le Professeur Sabrazès le 4 décembre 1918 pour diphtérie probable.

Examen de la gorge : rougeur généralisée aux amygdales et au voile du palais. Tuméfaction plus accentuée de l'amygdale gauche dont la majeure partie est recouverte d'un exsudat blanc grisâtre qui s'étend jusqu'à la luette. A droite, amygdale sensiblement normale.

Retentissement ganglionnaire angulaire et sous-maxillaire gauche. Il existe un ganglion ayant la grosseur d'une amande et sensible à la palpation.

Gêne de la déglutition et nasonnement.

Température : 38°; pouls : 84.

Ensemencement le 4 décembre. Réponse du laboratoire : Bacilles diphtériques longs.

Dans les antécédents de ce malade, on trouve :

Coqueluche à 2 ans.

Rougeole à 12 ans.

Scarlatine, diphtérie, à 20 ans.

Observation VII

Madeline D..., 24 ans, entre à l'hôpital Pellegrin le 21 septembre 1923. Dans la soirée du 19 septembre, Mme D... est prise d'un violent mal de gorge. Pendant le repas du soir, elle constate qu'elle a de la gêne pour déglutir. La nuit suivante, elle a de la céphalée. le lendemain matin, sa gorge est enflammée, son cou augmente de volume du côté droit. Dans la journée, violente céphalée. Température 38°.

Examen le 21 septembre : Faciès bon. Température 37°5.

L'amygdale droite est tuméfiée, recouverte de fausses membranes blanchâtres qui sont confluentes et occupent presque totalement la surface de la tonsille.

A l'inspection de la région angulo-maxillaire, augmentation de volume due à la présence de ganglions gros et durs, roulant sous le doigt et douloureux à la pression.

Résultat de l'ensemencement du 22 septembre 1923 : bacilles diphtériques longs.

Antécédents : croup à l'âge de 4 ans, ayant guéri sans complications.

Observation VIII

Suzanne A..., 16 ans, entre dans le service des contagieux (Pellegrin) le 9 juillet 1924, adressée par son médecin pour angine à fausses membranes.

Depuis lors, la malade souffre de la gorge, surtout du côté droit. Elle a de la difficulté de la déglutition coïncidant avec une perte de l'appétit. Température 38°; pouls : 84.

Examen : langue saburrale. Piliers et amygdales très rouges avec plaques blanches à contours très nets se détachant assez difficilement et offrant l'aspect de fausses membranes.

Au palper, on sent quelques ganglions sous-maxillaires hypertrophiés surtout à droite et douloureux à la pression.

Résultat de l'ensemencement fait le 7 juillet : bacilles diphtériques longs, moyens et courts.

Antécédents : a déjà eu une angine diphtérique pour laquelle elle a reçu des soins, en 1921 à l'hôpital des Enfants.

Observation IX

Marie-Louise L..., 19 ans, entre le 27 janvier 1926 à l'Isolement pour angine diphtérique avec son enfant âgé de 2 mois et demi. Celui-ci présente un écoulement nasal qui a débuté 8 jours après la naissance et dont l'intensité s'est progressivement accrue. A la fin du mois de novembre 1925, on fait au bébé deux piqûres de 10 cc. de sérum antidiphtérique qui améliorent son état.

Le 25 janvier 1926, la mère a de la céphalée matinale; elle éprouve une grande lassitude dans les membres inférieurs. Dès le début, fièvre vespérale atteignant d'emblée 40°. En même temps, douleur dans la gorge et déglutition pénible.

Examen : Amygdales tuméfiées et rouges présentant des fausses membranes sur leur surface.

Adénopathie douloureuse sous-maxillaire gauche. On porte le diagnostic d'angine diphtérique chez la mère et celui de coryza diphtérique chez l'enfant; confirmation par les recherches de laboratoire.

Dans les antécédents de la mère, on trouve une angine diphtérique en juillet 1924.

Observation X

Raymond B..., 22 ans est envoyé à l'hôpital Pellegrin par le médecin du Fort du Hâ le 8 janvier 1929, avec le diagnostic de diphtérie.

Le 1^{er} janvier, il ressent brusquement un mal de gorge qui est peu douloureux au début mais devient de plus en plus pénible pour atteindre son maximum d'intensité en quelques heures.

Les douleurs sont continues avec exagération marquée au moment de la déglutition.

L'état est fiévreux; le malade a de l'agitation, de l'insomnie

et de l'anorexie. Le 3 janvier, apparition de vésicules d'herpès sur les lèvres et autour des narines.

Le 7 janvier, on pratique un ensemencement de la gorge et on dirige B... sur l'hôpital. L'ensemencement montre la présence de bacilles diphtériques longs.

Examen de la gorge : les amygdales sont augmentées de volume et de coloration rouge framboisé.

On note des exsudats blanchâtres sur la face interne de l'amygdale gauche. La paroi postérieure du pharynx est rouge et présente également des exsudats blanchâtres.

Dans les antécédents de ce malade, nous notons une angine diphtérique en 1925. L'affection a également débuté par un mal de gorge accompagné d'un mauvais état général. Des injections de sérum sous-cutanées et intra-musculaires ont été pratiquées à ce moment-là et le malade a parfaitement guéri.

Observation XI

Mme A..., âgée de 22 ans vient consulter M. Sabrazès pour troubles digestifs.

C'est une femme de santé délicate qui souffre d'une appendicite chronique et qui a eu une pleurésie à l'âge de 14 ans.

A 5 ans, on a pratiqué chez elle l'ablation des amygdales et à 8 ans, elle a été opérée pour des végétations adénoïdes.

Elle a eu à deux reprises des angines diphtériques :

une première atteinte à l'âge de quatre ans;

une deuxième atteinte à l'âge de dix-neuf ans.

Ces angines ont été diagnostiquées et par la clinique et par le laboratoire (examen bactériologiques et cultures).

Ce qui frappe dans les observations que nous rapportons, c'est tout d'abord le laps de temps qui s'est écoulé entre la première manifestation diphtérique et la suivante; nous constatons qu'il varie de un an à vingt-deux ans en passant par toutes les gammes intermédiaires et, en cherchant de plus près, nous trouvons des périodes de 1, 2, 3, 4, 11, 11, 12, 14, 15, 20 et 22 ans.

Les cas signalés dans l'historique sont au contraire ceux de répétitions s'étant produites dans les jours et les mois qui suivent le *primum movens*.

D'autre part, la récurrence qui est toujours une angine, est précédée d'une manière sensiblement égale par une atteinte de croup ou d'angine à bacilles de Loëffler (nous avons noté cinq croups et six angines). Concetti avait déjà vu d'ailleurs que sur 20 cas de récurrences survenues au delà de un mois, 11 fois la localisation était identique et 9 fois différente.

On pourra nous objecter que la preuve de la nature diphtérique n'a été faite par les examens de laboratoire que lors de la seconde atteinte et qu'il est difficile d'affirmer que la première atteinte a été véritablement produite par le bacille de Loëffler. Sans doute encore qu'il ne faille pas sous estimer la valeur du diagnostic, purement clinique en matière de diphtérie.

CHAPITRE III

COMMENT INTERPRÉTER LES RÉPÉTITIONS DE LA MALADIE DE BRETONNEAU ?

Comment interpréter les répétitions de la maladie de Bretonneau ?

Doit-on les considérer comme de simples recrudescences dues à une exaltation nouvelle de la virulence des germes qu'hébergent les convalescents comme cela paraît être le cas dans la majorité des observations rapportées au début de notre travail ?

Le temps pendant lequel les convalescents de diphtérie restent porteurs de germes varie avec les auteurs ; il est en moyenne de deux à trois semaines. Louis Martin prétend que les bacilles disparaissent environ un mois après le début de l'affection. Nous savons également que l'immunité conférée par une première injection de sérum ne dépasse guère dix à quinze jours. Le bacille de Loëffler peut alors provoquer une nouvelle atteinte. Mais lorsque des manifestations pathologiques se reproduisent après un délai d'une ou plusieurs années, il est plus difficile d'invoquer le même mécanisme. Le sérum administré en premier lieu ne donne pas d'immunité durable il n'est qu'un adjuvant de la défense de l'organisme dans la lutte contre la maladie et son action s'atténue plus ou moins rapidement suivant la quantité injectée.

Faut-il incriminer le traitement sérothérapique parcimonieux tel qu'il était pratiqué il y a une vingtaine d'années ? Nous ne le croyons pas. Raulin écrivait en 1903 : « Il n'est

pas fréquent, à ma connaissance que la diphtérie, bien soignée dès le début, subisse, après guérison complète, un retour offensif plus grave lors de la deuxième atteinte que lors de la première ».

Il paraît plus plausible d'admettre que les muqueuses nasale et pharyngée recouvrent leur structure normale; d'autre part, les glandes endocrines, les surrénales en particulier semblent ne plus élaborer les antitoxines créatrices de l'immunité; l'agent pathogène même disparaît souvent rapidement et nous devons admettre, dans ces conditions, que l'individu est redevenu réceptif comme auparavant. La deuxième atteinte est donc en réalité une réinfection évoluant dans les mêmes conditions que la première et provoquant les mêmes réactions du côté de l'organisme. Les fosses nasales et le pharynx donnent asile à de nouveaux bacilles diphtériques qui déterminent des affections semblables aux précédentes.

On peut, pensons-nous, sans trop s'avancer, admettre que les sujets ayant eu la diphtérie soient considérés comme inadaptés à la maladie et susceptibles d'être infectés de nouveau; ceci ne signifie pas naturellement que tous les diphtériques soient fatalement voués à une réinfection.

Il existe d'ailleurs pour le clinicien un moyen précieux permettant de distinguer les sujets réceptifs de ceux qui ne le sont pas : c'est l'intra-dermo-réaction de Schick étudiée en 1913 par l'auteur viennois dont elle porte le nom. Celui-ci avec Michiels de Louvain ont montré, en s'appuyant sur 40 cas (Kassowitz Festschrift Berlin 1912, p. 237 et Zeitschr. f. Kinderh., 1912) qu'il existait un parallélisme entre les résultats de l'intra-dermo-réaction à la toxine diphtérique et la technique de Römer pour apprécier la teneur en antitoxine diphtérique du sérum sanguin. Le procédé de Römer consiste à injecter au cobaye, animal très sensible à ces variations de toxicité, un mélange de toxine diphtérique et du sérum à éprouver au point de vue de ses propriétés antitoxiques, neutralisantes, vis-à-vis de la toxine diphtérique.

La réaction de Schick consiste en une injection de toxine diluée faite dans le derme à la suite de laquelle apparaît une réaction (rougeur nette et bien limitée, puis desquamation et pigmentation) qui décèle chez l'individu une réceptivité à la diphtérie.

« On emploie un bouillon de culture de bacille diphtérique filtré contenant de la toxine active, de préparation assez récente (six jours environ). Il convient de demander ce bouillon pour la réaction de Schick à l'institut Pasteur : il le délivre en ampoules.

» On injecte à l'homme $1/50^e$ de la quantité minima mortelle pour un cobaye de 250 grammes. On dilue tout d'abord le bouillon de culture riche en toxine diphtérique dans de la solution physiologique de Na Cl, de telle façon que chaque dixième de centimètre cube de cette dilution contienne la dose $1/50^e$ ci-dessus, suffisante pour chaque épreuve. On pousse l'injection lentement à la seringue en verre munie d'une très fine aiguille en platine iridié exactement dans le derme. Il en résulte une petite saillie blanchâtre.

» En même temps, et symétriquement (face antéro-externe des bras) on injecte même dose du même bouillon de culture, mais chauffé préalablement durant dix minutes à 75° et dilué, comme le bouillon non chauffé, au moment de l'emploi. On a détruit ainsi la toxine.

» La réaction s'opère en deux à trois jours. Il est bon d'observer les inoculés pendant sept jours.

» Parmi les réactions, on distingue les positives simples, les négatives simples, les pseudo-réactions, les réactions combinées. Les pseudo-réactions sont dues à des protéines du bouillon de culture, n'ayant rien à voir avec la toxine; certains sujets hypersensibilisés à des protéines de ce genre réagissent à l'inoculation-témoin.

» On qualifie de positives (fortes ou faibles) les réactions combinées; on désigne comme négatives les réactions négatives simples et les fausses réactions. Aux réactions combinées

et aux fausses réactions on donne aussi le nom de réactions protéiniques.

» La réaction positive se traduit par une zone rouge, un peu saillante, légèrement infiltrée, mesurant de 1 à 2 centimètres de diamètre. Elle dure une à deux semaines. En s'effaçant elle laisse après elle un peu de desquamation furfuracée et de pigmentation brunâtre persistante.

» La pseudo réaction survient plus tôt, s'étend davantage, affecte le type urticarien et disparaît en trois jours. La desquamation superficielle ne se produit qu'exceptionnellement. La pigmentation manque ou est à peine marquée. Nous conseillons de s'en tenir rigoureusement à la dose indiquée; la dépasse-t-on outre mesure, une petite nécrose cutanée peut en résulter ». (Sabrazès et Pauzat).

Michiels et Schick par leurs expériences, donnèrent à la réaction de Schick sa justification et son explication pathogéniques; ils démontrèrent en effet, à l'aide de l'épreuve de Römer, l'existence d'antitoxine dans le sérum des sujets dont la réaction de Schick était négative, l'absence d'antitoxine dans le sérum de ceux qui fournissaient une réaction positive.

D'après W. H. Park (*Bulletin du département de la Santé de la ville de New-York*, 1899), Schick estime qu'il suffirait de 1 /30^e d'unité d'antitoxine par centimètre-cube de sang pour empêcher l'apparition de la réaction, chez l'homme, et cette dose protégerait contre la diphtérie. Behring pense que 1 /100^e même d'unité antitoxique aurait le même effet.

D'après Audibert, la technique de cette réaction doit être des plus minutieuses; il faut l'avoir pratiquée souvent pour arriver à bien doser la toxine et savoir interpréter les résultats.

Les recherches de Langeron (thèse de Paris, 1922) ont montré qu'il n'y a pas parallélisme entre la teneur en antitoxine du sérum et les résultats de l'intra-dermo-réaction. Il s'agirait, d'après cet auteur, d'une réaction d'ordre tissulaire qui dénoterait la présence ou l'absence de l'immunité antidiphtérique dans les tissus.

Quoiqu'il en soit, les résultats de la réaction de Schick sont assez conformes aux données de la clinique et montrent que plus on avance en âge, plus on a de chances d'être immunisé contre la diphtérie.

D'après Zingher, dans une statistique portant sur plusieurs milliers de cas, le pourcentage serait le suivant :

De 6 mois à 1 an	50	%
De 1 an à 2 ans	67.6	%
De 2 ans à 4 ans	65.9	%
De 4 ans à 6 ans	53.4	%
De 6 ans à 8 ans	37.2	%
De 8 ans à 15 ans	27	%
Au-dessus de 15 ans	24.5	%

MM. Lereboullet et Marie ont trouvé ayant une réaction de Schick positive :

De 6 ans à 10 ans	58	%
De 10 ans à 15 ans	31	%
Au-dessus de 15 ans	10.7	%

Les recherches de ces différents auteurs ont montré que, dans l'ensemble, ce sont presque toujours les sujets présentant une réaction positive qui contractent plus aisément la maladie.

L'état réfractaire est attribué à des propriétés humorales et caractérisé par la présence d'antitoxines dans le sang. L'immunité active « née du conflit entre les fonctions défensives et l'élément microbien, sollicitant pour s'établir de la part des cellules un travail réactionnel continu, ne saurait s'établir immédiatement et le nombre de jours qu'elle requiert pour s'élever à son point culminant varie selon le microbe en jeu et le degré de réceptivité initiale de l'organisme » (Bordet).

L'immunisation croissant avec l'âge peut être attribuée soit à une atteinte antérieure de diphtérie, soit à des angines

rouges bénignes en apparence, mais à bacilles peu virulents. Ce sont elles, d'après Bundesen, qui, dans 10 % des cas, confèrent plus fréquemment que les angines pseudo-membraneuses une bonne immunité. P. Lévy et Leobardy ont réussi à mettre en évidence le pouvoir immunisant fréquent et très actif du sérum chez les sujets atteints antérieurement d'angines frustes.

Nous devons néanmoins faire une réserve; dans certains cas, on s'est trouvé en présence d'individus ayant une réaction de Schick négative et qui ont contracté la diphtérie dans les jours ou les mois qui ont suivi la recherche de leur état de réceptivité.

Rominger, dans sa statistique de 1922 a montré que sur 49 porteurs de germes, 23 ont eu, par la suite, la diphtérie et 13 pour cent sont morts. Blechmann et Chevalley ont vu mourir un enfant de diphtérie quelques jours après la constatation d'une réaction de Schick négative.

Ces faits ne peuvent retenir notre attention outre mesure; ils ne se rapportent qu'à un nombre très limité de cas. Pour terminer, nous leur opposerons l'observation d'Elizalde portant sur 38 enfants atteints de coqueluche. 23 d'entre eux avaient un Schick négatif; la diphtérie éclate et pas un de ces derniers ne contracte la maladie.

La recherche de l'immunité antidiphtérique est toute indiquée chez les individus qui ont eu des manifestations morbides et doit être faite systématiquement chez eux. Elle renseignera sur leur état de réceptivité et sur la marche à suivre dans les cas où la prophylaxie s'impose.

CHAPITRE IV

PROPHYLAXIE DES RETOURS OFFENSIFS DE LA DIPHTÉRIE

Le problème de la prophylaxie des réinfections diphtériques se ramène à celui de la diphtérie en général. En effet, pratiquement tout au moins, il n'y a pas de différence entre l'état d'un sujet qui est sur le point d'avoir une première atteinte et celui qui va en avoir une deuxième. Dans les deux cas, l'organisme est réceptif et la réaction de Schick est positive.

L'essentiel est tout d'abord de protéger l'individu non immunisé contre les sources d'infection constituées par les porteurs de germes diphtériques.

L'isolement des malades est une chose qui est facilement réalisée, mais le gros danger réside dans la libre circulation des porteurs de germes convalescents ou sains. Ces derniers ont des bacilles virulents dans la proportion de 80 %. La moitié d'entre eux ne les hébergent fort heureusement que pendant une huitaine de jours; au delà de un mois on n'en trouve plus que 20 %. Costa et Troisier ont cependant cité un cas où la persistance des bacilles s'est prolongée pendant 123 jours. La proportion des porteurs rebelles ne paraît pas toutefois dépasser 5 % d'après Zoeller. Chez ces bacillifères, les germes placés dans des conditions très défavorables de température et de nutrition perdent nécessairement de leur vitalité et de leur virulence. L'absorption par l'organisme de germes ainsi atténués cause tout au plus une infection lente

et souvent vaccinatrice; ceci explique que dans la majorité des cas le Schick soit négatif.

La pratique desensemencements, seule, conserve toute sa valeur diagnostique dans le dépistage des porteurs de germes; ils doivent être faits à plusieurs reprises car l'on voit souvent réapparaître des résultats positifs alors qu'antérieurement le sujet semblait être débarrassé de ses bacilles. Les examens de laboratoire seront d'un précieux secours pour le praticien; ils le mettront en garde contre l'éventualité de la présence de microbes non diphtériques (pseudo-diphtériques) qui se rencontrent habituellement dans le pharynx des individus sains.

Les moyens prophylactiques préconisés pour débarrasser les porteurs de leurs germes ont été nombreux.

L'isolement de ces porteurs a d'abord été envisagée; mais il est bien difficile pour quelqu'un en état de bonne santé apparente de se soustraire à la société et de vivre en dehors d'elle.

Les méthodes antiseptiques ont été des plus variées et se sont montrées plus ou moins efficaces.

Tour à tour, on s'est servi d'eau oxygénée administrée en gargarismes, de bleu de méthylène à 1/30^e en badigeonnages ou bien de glycérine iodée au même taux de dilution.

La méthode de Lomry consiste à faire 2 ou 3 seringuages par jour dans les fosses nasales, soit avec de l'eau oxygénée, soit avec de l'eau iodurée diluée à 2 ou 3 % dont la formule est la suivante :

Iode	10 gr.
Iodure de Potassium ...	15 gr.
Eau	100 gr.

On a essayé plus tard la liqueur de Labarraque à 30 %, le mélange de Gaucher en badigeonnages dont la formule est :

Camphre	20 gr.
Huile de ricin	15 —
Alcool à 90°	10 —

Acide phénique	5 —
Acide tartrique	1 —
celui-ci de Vincent et Bellot en inhalations :	
Iode.	20 gr.
Gaïacol.	2 —
Acide thymique	0 gr. 25
Alcool à 60°	200 —

Pendant la guerre de 1914, les Américains ont utilisé le chlore gazeux.

Les méthodes biologiques comprennent les pulvérisations locales de sérum antidiphtérique qui n'ont donné aucun résultat. Il est facile par contre d'employer la poudre de sérum antimicrobien en insufflations ou en pastilles que le malade suce. Les résultats sont inconstants et variables suivant les auteurs. Rouché estime que ce moyen a été incomparablement supérieur aux autres.

Lesbre a utilisé le développement des pneumobacilles comme antagonistes des bacilles diphtériques; dans le même ordre d'idées Schitz de Copenhague se sert de cultures de staphylocoques. Il s'agit là d'une méthode incertaine.

La vaccinothérapie ordinaire est absolument dépourvue d'efficacité.

D'après Ch. Artin, les inhalations d'air chaud aideraient sûrement au décapage du rhino pharynx des porteurs de germes; mais tous les auteurs qui ont expérimenté la méthode n'ont pas obtenu les mêmes résultats; en outre, elle occasionne des douleurs vives au patient et exige un outillage compliqué. Dans son service de l'hôpital d'isolement, M. le Professeur Sabrazès a utilisé avec succès les inhalations d'oxygène chaud sous pression. Cette manière d'opérer n'est que le corollaire de ce fait que de nombreux auteurs ont remarqué l'efficacité certaine de l'aérothérapie sur les porteurs de germes diphtériques.

En Amérique, les rayons X et ultra violets auraient donné lieu à des recherches qui ne sont pas encore au point.

Artin a essayé la méthode de l'huile irradiée. Il se sert d'huile de coton soumise à l'influence d'une lampe à vapeurs

de mercure à une distance de 20 à 30 centimètres. Il emploie ce produit en instillations nasales de 10 à 20 gouttes 3 ou 4 fois par jour. Dans quelques cas, les résultats se sont montrés encourageants.

On peut également avoir recours à un procédé ancien réalisé par l'emploi méthodique de lavages répétés jusqu'à 10 et 12 fois par jour avec de l'eau salée hypertonique tiède. Pour Zoeller, ce moyen est un des plus intéressants à retenir. Worms l'a également adopté et a constaté d'une manière générale que les porteurs n'avaient plus de bacilles après quinze jours. On a reproché à la méthode d'occasionner des otites. Artin, sur 14 cas traités n'en a jamais observé.

MM. Zoeller et Manoussakis, dans un article paru dans les *Annales de Médecine* en 1925, arrivent aux conclusions suivantes :

« 1^o Il est vain de compter sur une hyperimmunisation par l'anatoxine diphtérique; si cette technique possède à cet égard quelque efficacité, celle-ci n'est ni constante, ni rapide.

« 2^o La vaccinothérapie locale nous a paru également dépourvue d'une efficacité constante.

« 3^o Les porteurs rebelles doivent être autant que possible soumis à l'isolement individuel.

« 4^o Les lavages avec l'eau salée hypertonique vivifient la muqueuse et semblent contribuer à la disparition des bacilles de Loëffler ».

En 1928, Wilfrid Le Blond, à la suite des résultats heureux obtenus par la gonacrine dans le traitement des porteurs de méningocoques, applique cette substance aux porteurs de bacilles diphtériques. A l'Hôpital Claude Bernard, Le Blond fit des instillations nasales et des badigeonnages 2 fois par jours pendant 3 jours et, dans tous les cas, les germes disparurent.

En décembre 1929, MM. P. Lereboullet et J.-J. Gournay écrivent dans *Science médicale pratique* :

« Quel que soit le rôle qu'on attribue au bacille diphtérique dans la genèse de certaines affections du premier âge et tout

spécialement de la broncho-pneumonie, il est légitime, dans les collectivités hospitalières surtout, de chercher à dépister les porteurs de germes diphtériques et de les désinfecter ensuite.

Les porteurs de bacilles se trouvent en effet en nombre relativement grand parmi les nourrissons admis aux Enfants-Assistés, et c'est sur une vaste échelle que nous avons pu nous appliquer aux recherches que nous rapportons. Nous avons d'ailleurs, dans le service de la diphtérie des Enfants-Malades, tenté des essais variés; les résultats avaient été médiocres et ne nous avaient pas paru dignes d'être retenus.

Nous parlerons ici, seulement, de deux séries de recherches portant sur la gonacrine et le novarsénobenzol. Ce sont les travaux de Costes et de Reilly sur la désinfection des porteurs de germes méningococciques qui nous ont amené à étudier l'action de la gonacrine; nous instillions matin et soir, dans les narines, trois ou quatre gouttes d'une solution de gonacrine à 2 %. Nous avons obtenu 50 % de succès certains, chez des sujets porteurs de germes depuis longtemps et dont l'infection rhino pharyngée avait résisté à de nombreuses thérapeutiques.

Les résultats ainsi obtenus ne nous paraissant pas satisfaisants, nous avons essayé le novarsénobenzol. Ce produit, pendant la guerre, avait, entre les mains de Ravaut et Magne, donné d'excellents résultats. Les auteurs l'avaient associé au camphre et au sérum antimicrobien pulvérisé. Celui-ci, que nous avons utilisé à différentes reprises n'ayant jamais donné de résultats bien nets, il fallait se demander si dans la poudre de Ravaut et Magne l'élément actif n'était pas le 914. Nos recherches ont confirmé cette hypothèse. Elles portent actuellement sur plus de 60 cas. Nous avons employé une solution de novarsénobenzol préparée en dissolvant dans deux centimètres cubes d'eau distillée une ampoule de 0 gr. 15 de novarsénobenzol. Trois fois par jour deux ou trois gouttes de cette solution étaient instillées dans chaque narine; au bout de trois jours, un ensemencement du nez et de la gorge

était fait. Dans le cas de disparition des germes, tout traitement cessant, deux autres ensemencements étaient pratiqués à trois jours d'intervalles. Dans 85 % des cas, la disparition des bacilles diphtériques fut notée lors du premier ensemencement. Plus rarement d'ailleurs, on n'obtint une désinfection complète qu'au deuxième ou troisième ensemencement.

Et, dans ces cas, le résultat le plus rapidement obtenu le fut en dix jours, le plus tardif en soixante-trois jours; c'est en dix-sept jours en moyenne que, dans les cas les plus tenaces, on obtient la disparition des germes.

Chez les nourrissons étudiés, aucune sérothérapie antidiphtérique ne fut instituée (sauf pour le cas de 63 jours qui concernait un nourrisson hérédosyphilitique). Ces enfants suivis par nous, n'ont pas présenté à nouveau de germes diphtériques.

Grâce à ce procédé fort simple et qui s'est montré parfaitement inoffensif, la contagion par les porteurs de germes diphtériques a pratiquement disparu dans les nourrices de l'hospice et les conséquences de la diphtérie hospitalière sur la santé des nourrissons ne peuvent plus être invoquées. Nous continuons à faire régulièrement des ensemencements et à soumettre à ces instillations les entrants porteurs de germes. Ils sont toujours assez vite désinfectés.

Dans quelle mesure ce procédé serait-il efficace chez l'adulte? Nous n'avons pas à cet égard une expérience suffisante pour nous prononcer. Mais, chez le jeune enfant, son efficacité presque absolue nous paraît digne de retenir l'attention, et ce procédé si simple constitue une ressource précieuse dans la lutte contre la diphtérie hospitalière. Nous souhaitons qu'on en vérifie ailleurs les effets et que sa généralisation aide à la prophylaxie de la diphtérie chez les tout petits ».

Dans le numéro du 8 mars 1930 de *Paris médical*, M. Lisbonne, P. Devèze et Mlle Labraque-Bordenave indiquent l'emploi du sulfate neutre d'oxyquinoleine. Un hasard de laboratoire leur avait fait remarquer la puissante action anti-

septique qu'exerce ce produit en milieu albumineux (sérum); de là naquit l'idée d'un nouveau traitement de porteurs de germes. La poudre utilisée au début en insufflations, contenait un gramme de sulfate neutre d'oxyquinoléine mélangée à 100 grammes de carbonate de bismuth. Ils ont dans la suite doublé la teneur en produit actif. Les insufflations sont pratiquées une ou deux fois par jour — suivant les possibilités — à l'aide des insufflateurs mis à la disposition des laboratoires d'armée par l'Institut Pasteur pendant la guerre.

Leurs essais n'ont malheureusement porté que sur une quinzaine de cas variés (porteurs anciens ou récents, enfants ou adultes). Dans 14 cas, ils ont obtenu la disparition du bacille diphtérique dans un délai variant de quatre à huit jours. Dans un seul cas, le germe fut plus résistant : présent encore après seize jours de traitement, il disparut dans la suite spontanément.

Les diphtériques qui entraient à l'Hôpital Pellegrin et dont nous avons rapporté les observations, subissaient toujours le traitement complémentaire suivant :

1° Insufflations de poudre de sérum desséché.

2° Attouchements bi-quotidiens des amygdales avec un mélange de glycérine et d'eau oxygénée à parties égales.

3° Pulvérisations, gargarismes et aspirations avec la mixture de Robert Ammann :

Teinture de ratanhia	15 gr.
Teinture de myrrhe	5 gr.
Essence de menthe poivrée	xii g.

X gouttes dans 3 centimètres cubes d'eau en pulvérisations plusieurs fois par jour : V à X gouttes dans un verre d'eau en gargarisme et aspiration.

M. le Professeur Sabrazès a également préconisé le traitement suivant :

1° Se gargariser pendant une demi-minute :

10 fois de 8 h. à 11 heures;

10 fois de 15 h. à 18 heures.

Solution 1 :

Carbonate d'ammoniaque	20
Eau	1.000

Solution 2 :

Sel fin	7
Eau	1.000

Mélanger les deux solutions à parties égales : prendre chaque fois une cuillère à soupe de ce mélange pour se gargariser.

2° Se gargariser immédiatement avec 3 cuillerées à soupe d'eau et une cuillerée à soupe d'eau oxygénée médicinale pendant une demi minute.

3° Mettre dans le nez un peu de la pommade :

Goménol	1 gr.
Aristol	0 gr. 75
Résorcine	0 gr. 25
Lanoline	} à 15 gr.
Vaseline blanche	

4° S'il y a des cryptes amygdaliens, les toucher avec la teinture d'iode.

5° Sucrer des dragées de sérum desséché (une douzaine par jour).

Les insufflations de poudre de sérum ont été abandonnées. Depuis deux ans environ, M. le Professeur Sabrazès utilise la solution de gonacrine à 2 %.

D'autres procédés sont actuellement à l'étude.

Signalons enfin qu'il est souvent nécessaire de surveiller la denition des porteurs de germes et de les débarrasser le cas échéant de polypes et infiltrations lymphoïdes du cavum favorisant la présence des microbes dans les anfractuosités de leur rhino-pharynx. Avant toute intervention, il est indispensable de faire une injection de sérum anti-diphtérique, afin de prévenir la possibilité d'une infection locale post-opératoire.

CHAPITRE V

IMPORTANCE DU TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS DE LA DIPHTÉRIE

La protection de l'individu contre les retours offensifs de la diphtérie nécessite, outre le traitement des porteurs de germes, une thérapeutique efficace dirigée contre la maladie, lors de la première atteinte.

La sérothérapie est dominée par deux notions :

1° Dès qu'apparaissent les premiers signes de la maladie, il faut frapper vite, fort et longtemps.

2° Il faut utiliser systématiquement comme voies d'introduction du sérum les voies sous-cutanée et intra-musculaire en faisant la moitié de la dose par chacune de ces deux voies.

Dès qu'un malade entre dans le service de M. le Professeur Sabrazès à l'Hôpital d'Isolement des maladies contagieuses, il est l'objet du traitement suivant :

1° Sérum antidiphtérique, 50 à 60 centimètres cubes.

30 cmc. dans le muscle;

30 cmc. sous la peau.

(antianaphylaxie s'il y a lieu).

2° Conjointement, nettoyage de la bouche et de la gorge, 4 fois par jour, avec :

Liqueur de Labarraque	100 gr.
Eau boricuée à 5 %	100 —
Eau	800 —

Prendre dans un verre d'eau un travers de doigt de la solution ci-dessus, s'en rincer la bouche pendant une minute, puis, se gargariser en fermant un peu la bouche.

3^o Pommade pour le nez à l'aristol, au goménol et à la résorcine dont la formule est indiquée plus haut.

Pratiquement, le traitement varie avec l'intensité de la maladie. Nous trouvons à ce sujet dans la thèse de Dessausse (Bordeaux, 1928), inspirée par M. le Professeur Georges Dubreuilh, les données suivantes :

1^o Dans l'angine maligne, c'est-à-dire, celle qui se présente avec des signes locaux et généraux graves, on injectera 200 cc. de sérum : 100 le matin et 100 le soir. On continuera ces doses pendant 4 à 6 jours pour atteindre un total de 600 à 1.200 centimètres cubes. Si les signes régressent, on pourra, au troisième jour, diminuer les doses progressivement jusqu'à 40 centimètres cubes matin et soir.

2^o Dans l'angine commune, on emploie le sérum purifié de préférence au sérum ordinaire. Les doses à injecter étant moindres que dans une angine maligne, le sérum purifié conserve ses propriétés d'être moins anaphylactisant. On l'emploiera cependant également dans les angines malignes chez des sujets sensibles, asthmatiques, migraineux, etc... On injectera 60 centimètres cubes par jour. Si on n'en a pas, on injectera de 60 à 80 centimètres cubes de sérum ordinaire jusqu'à un total de 200 à 400 cc.

Dans l'angine larvée, si le malade ne présente pas de signes généraux accentués, on lui fera 2 ou 3 ampoules de 10 cc. de sérum purifié en une fois.

Dans le croup, il faut injecter des doses correspondantes aux angines communes en présence de croup d'emblée et de fortes doses lorsque le croup est secondaire à l'angine et témoigne d'une extension de la maladie.

Au traitement sérothérapique, on a avantage à associer certaines médications.

On administrera L gouttes d'adrénaline ou bien 2 à 4 comprimés d'extrait surrénal dosés à 10 centigrammes.

Avant toute atteinte cardiaque, il sera bon de donner de la solutaïne (30 à 50 gouttes). Dans les accidents cardiaques confirmés on fera $1/4$ de milligramme d'ouabaïne en injection intra-veineuse.

En présence de paralysies diphtériques, il faudra avoir recours :

1° au sérum purifié dont on injectera 3 à 4 ampoules de 10 cc. pendant 3 à 4 jours.

2° A la strychnine que l'on administrera par voie hypodermique;

3° à la radiothérapie dans certains cas où les mesures précédentes auraient échoué.

Dans ces dernières années, on a constaté que le sérum antidiphtérique ne paraissait pas aussi spécifique et aussi efficace qu'autrefois. M. Lesné estime qu'il provoque toujours aussi rapidement la chute des fausses membranes, qu'il s'agisse d'angine ou de laryngite diphtérique. Les cas de croup vont diminuant et l'on pratique de plus en plus rarement le tubage. Mais on ne saurait nier ni le nombre, ni la gravité toute particulière des angines diphtériques malignes, pas plus que la mortalité élevée des enfants qui en sont atteints malgré la sérothérapie. Est-ce une raison pour incriminer la thérapeutique et pour douter de l'efficacité du sérum, non. La malignité d'une angine diphtérique peut dépendre de la diminution de résistance du sujet, mais elle relève avant tout de deux autres facteurs qui sont : la virulence du bacille et le retard apporté au début du traitement. La virulence du bacille intervient seule dans la gravité de la diphtérie, pense M. Huber; elle varie avec les saisons et les régions, et il n'y a pas lieu de tenir compte des infections secondaires dont l'influence sur cette gravité n'est pas démontrée.

M. Lesné ajoute que passé le deuxième ou troisième jour, la toxine s'est déjà fixée en masse sur les cellules de l'organisme et l'antitoxine n'agira pas plus sur des éléments sidérés par le poison diphtérique que la digitaline sur un myocaride scléreux. C'est donc de bonne heure qu'il faut agir par le sé-

rum avant la diffusion de la toxine, et c'est alors un médicament très efficace.

Les doses énormes de sérum paraissent inutiles pour M. Lesné. Dans les formes malignes, il ne dépasse pas 100 cc. chez les grands enfants, et chez les petits qui ont moins de 5 ans, une dose quotidienne de 50 à 60 cc. est suffisante.

Il faut donc recourir de bonne heure à la sérothérapie, avant le troisième jour de la maladie, sans attendre le résultat du laboratoire qui peut être erroné ou retardé, et dans les deux cas, les conséquences seraient néfastes. Enfin il faut employer le sérum pendant un temps assez long et recourir à des doses suffisantes, mais non excessives.

CHAPITRE VI

CONSIDÉRATIONS SUR LES RÉSULTATS OBTENUS PAR LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE

La lutte contre les porteurs de germes aboutit à des résultats qui sont variables suivant les circonstances et suivant la méthode employée. Dans ces dernières années, les recherches qui ont été faites sur la vaccination antidiphtérique ont permis d'espérer beaucoup mieux et l'emploi de l'anatoxine de Ramon dans la prophylaxie de l'affection arrivera peut-être à la faire disparaître dans sa forme ordinaire et à *fortiori*, dans ses répétitions. Quelques auteurs avaient déjà utilisé certains mélanges de toxine plus ou moins neutralisés par de l'antitoxine dans le but de créer une immunité active. Nous citerons la méthode de Behring (1913), celles de Park et Zingher (1914), de Renaut et P. Lévy. L'inconvénient que présentent ces vaccins est d'être instables. Si la valeur de l'antitoxine diminue, on risque d'innoculer des mélanges nocifs; des cas de mort ont été signalés chez des enfants vaccinés par des mélanges toxine-antitoxine. Par ailleurs, leur action est lente et incomplète.

Tous ces procédés doivent céder le pas à l'emploi de l'anatoxine découverte et mise au point par G. Ramon en 1923. Grâce à son inocuité et au degré d'immunité très élevé qu'elle confère, de nombreux essais de vaccination ont été faits et ont donné des résultats qui sont des plus heureux. La réaction de Schick doit précéder la vaccination afin de distraire les sujets réceptifs de ceux qui ne le sont pas et de les soumettre

à l'action de l'anatoxine; elle aide dans une certaine mesure à fixer les indications de la vaccination antidiphtérique et permet encore d'en contrôler qualitativement les résultats.

Chez les adultes (et c'est ce qui doit surtout retenir notre attention dans ce travail), Zoeller réserve la vaccination aux seuls sujets réceptifs. D'après cet auteur, 48 personnes ayant reçu trois injections d'anatoxine à doses croissantes présentaient six semaines après la première inoculation une réaction de Schick négative. 11 sujets n'ayant pu subir que 2 inoculations présentaient à leur sortie de l'hôpital une réaction atténuée; ils étaient en voie d'immunisation. On pourrait donc en six semaines obtenir 100 % de succès. Est-ce à dire que six semaines soient suffisantes dans tous les cas ? Non, puisque par exemple, sur 19 vaccinés par une seule injection, Zoeller observe après 8 jours 7 réactions négatives, 2 plus atténuées et 10 assez fortes. Des 12 réactions positives, 4 deviennent négatives et 8 plus atténuées après une deuxième inoculation; les 8 positives deviennent négatives à la suite d'une troisième injection. Lereboullet et Joannon apportent de l'hôpital d'Antony des résultats aussi encourageants que les précédents. « L'état réfractaire qu'exprime un Schick négatif s'est développé en deux mois environ chez 100 % des sujets infectés ».

En milieu épidémique, la vaccination par l'anatoxine de Ramon donne des résultats exactement superposables aux précédents, laissant espérer qu'il sera possible de préserver les collectivités d'une manière définitive contre la diphtérie par une méthode d'une grande simplicité de technique, ne présentant aucun danger, s'accompagnant chez quelques sujets de réactions locales et générales dont il n'a pas été fait grande mention.

Les réactions locales n'existent pas chez 80 % des sujets vaccinés. Chez 18 % on observe un peu de rougeur au point inoculé avec empâtement oedémateux sous-jacent, sensible, du volume d'une noix à un petit placard de trois travers de doigt. Chez les 2 % qui restent, la réaction est plus marquée :

placards œdémateux, larges comme la main. En mai 1924, Zoeller n'a constaté aucune réaction locale sérieuse sur 250 inoculations faites chez l'adulte.

Les réactions générales se bornent chez 68 % des vaccinés à une élévation thermique inférieure à 38°. 22 % ont une température plus marquée; 10 % seulement dépassent 39°. Dans tous les cas, la température cède après trois ou quatre jours. D'après la statistique de Zoeller, quatre fois seulement elle fut supérieure à 38°. Cependant J. Weill a observé chez cinq adultes des réactions fortes caractérisées non seulement par une grosse infiltration au point d'injection avec rougeur, chaleur et douleur, mais encore par des signes généraux : fièvre, céphalée, rougeur et sécheresse de la gorge, état saburral léger, arthralgies, montrant qu'il y aurait une différence de tolérance entre l'enfant et l'adulte.

Les études faites sur les différentes réactions font ressortir :

1° Que les réactions locales et générales s'intriquent souvent; mais il y a parfois dissociation : réaction locale forte, réaction générale faible ou inversement.

2° Les réactions locales ou générales sont surtout marquées chez les adultes et, parmi eux, les convalescents de diphtérie ou les sujets présentant une fausse réaction de Schick.

3° Les réactions graves n'ont dans aucun cas mis la vie du sujet en danger.

Mozier insiste sur ce point à savoir que les incidents survenus au cours des injections ont été de faible importance, bien que des vaccinations aient été pratiquées sur des malades atteints de lésions tuberculeuses externes ou de rachitisme sévère.

En 1925, M. Paul Lévy, à la suite de quelques cas de diphtérie s'étant déclarés au Lycée Carnot, organisa la vaccination préventive chez 295 élèves qui ne firent aucun incident sérieux.

La période idéale pour la vaccination est comprise entre six mois et six ans. Chez l'adulte, ne seront vaccinés que les sujets ayant un Schick positif. Parmi ceux-ci, il faut en écarter

5 % qui présentent une anatoxi-réaction vive et qui, d'après Zoeller risqueraient de faire des accidents extrêmement violents à la suite d'injections d'anatoxine.

C'est surtout pour ces derniers qu'a été préconisée la vaccination par voie nasale. Zoeller et Ramon avaient déjà constaté que l'introduction per os d'anatoxine diphtérique se montre absolument inefficace. Les sujets réceptifs conservent toute leur réceptivité et ceux dont le sérum sanguin contient déjà de l'antitoxine naturelle gardent le même taux; ceci, malgré des ingestions répétées d'anatoxine. En revanche, ces auteurs ont montré que l'anatoxine introduite par voie nasale provoque l'apparition et le développement d'une immunité spécifique. Ils utilisent, pour cela, une anatoxine concentrée au préalable par évaporation et additionnée de glycérine pure, stérilisée ayant l'avantage de localiser son action sur les muqueuses nasale et pharyngée auxquelles elle adhère. Chez les sujets à Schick négatif, le pouvoir antitoxique du sérum est nettement accru. Chez des individus ayant un Schick positif, ils pratiquent deux ou trois séries d'instillations bi-quotidiennes; chaque série dure de 6 à 8 jours et les intervalles entre les séries varient de 8 à 15 jours. Les sujets ainsi traités acquièrent un Schick négatif après 2 séries d'instillation. Chez certains porteurs de germes, une troisième série est indispensable. Lesné et ses collaborateurs sont d'accord avec Zoeller et Ramon, ayant obtenu une immunité au moyen de l'anatoxine par voie nasale en 60 jours chez 98 % des sujets traités.

Disons pour terminer que les contre-indications absolues à la vaccination sont les maladies aiguës, la tuberculose pulmonaire en évolution; l'albuminurie et toutes les grandes pyrexies.

Les avantages de la vaccination sont :

1° La certitude d'immunisation par un procédé qui ignore les sujets réfractaires.

2° La rapidité de l'immunisation.

3° L'inocuité presque absolue du produit employé.

4° La simplicité de la technique.

Dans un article paru le 14 décembre 1929, M. Lereboullet écrit dans *Paris médical* qu'il a recherché la proportion des sujets vaccinés entrant au pavillon de la diphtérie des Enfants Malades. Il n'a pu relever qu'un chiffre infime ne dépassant pas ce qu'on pouvait prévoir puisque la proportion des insuccès de la vaccination après 3 injections est évaluée à 20 ou 4 %, ce qui établit ainsi parmi les vaccinés l'existence d'une faible quantité de réceptifs. Il n'est donc pas étonnant que l'on observe de temps en temps des diphtéries survenant soit en cours de vaccination, soit après les trois injections. Celles-ci doivent être rapidement traitées par le sérum bien qu'elles soient bénignes la plupart du temps chez l'adulte tout au moins.

M. Lereboullet ajoute, d'accord avec d'autres auteurs, que la vaccination doit bien être faite selon les règles indiquées par M. Ramon à savoir : deux injections de 1/2 et 1 centimètre cube faites à trois semaines d'intervalle et non à quinze jours et la troisième à quinze jours au moins de la seconde. Il faut enfin contrôler la vaccination à l'aide de la réaction de Schick.

L'observation de MM. Deherippon et Lamoril citée dans l'historique est celle d'un enfant qui fut régulièrement vacciné par l'anatoxine en avril 1928 après avoir eu 3 atteintes d'angine diphtérique, ce qui ne l'empêcha point de contracter la maladie une quatrième fois. Les auteurs pensent que ces sujets tout particulièrement réceptifs doivent être soumis à plusieurs vaccinations successives pour être complètement immunisés.

Il reste à savoir si l'immunité ainsi conférée demeure intacte au fur et à mesure que les années s'écoulent. La méthode est encore trop récente pour que nous ayons une idée précise à ce sujet. Il paraît vraisemblable qu'un individu vacciné est à l'abri de l'infection diphtérique pendant de nombreuses années et probablement durant toute sa vie. Tout récemment, Ramon, Debré, Mozer et Mlle Pichot ont

dosé suivant une technique rigoureuse la teneur en antitoxine du sérum de 105 enfants vaccinés contre la diphtérie par l'anatoxine d puis un temps variant entre cinq ans et un an. Ils ont trouvé chez 90,1 % un pouvoir antitoxique supérieur à 1/10 d'unité; chez 96 % ce pouvoir est supérieur à 1/30. L'utilisation des autres méthodes de vaccination ne donne que des quantités d'antitoxine qui sont beaucoup moins importantes que les précédentes et le nombre de sujets non immunisés est nettement supérieur à celui que l'on observe après l'emploi de l'anatoxine. D'autre part, le pourcentage des sérums riches en antitoxine est d'autant plus élevé que les sujets ont été vaccinés à un âge plus avancé. 95 % des enfants vaccinés depuis plus de 4, 3 et 2 ans, 82 % depuis plus d'un an ont un pouvoir antitoxique supérieur à 1/10 d'unité; leur sérum est donc très riche en antitoxine. Ceci montre nettement que la richesse en antitoxine persiste et ne diminue pas, tant s'en faut, avec les années.

Il importe peu actuellement de connaître le temps exact pendant lequel l'individu est protégé; ce qu'il faut surtout rechercher, c'est la solidité de cette protection pour la stabiliser à nouveau et s'il y a lieu, par une vaccination complémentaire. En employant des moyens quasi indéfectibles, nous éviterons dans une certaine mesure l'éventualité pénible de la réapparition des manifestations diphtériques.

CONCLUSIONS

1° L'existence des répétitions d'atteintes diphtériques n'est pas douteuse.

2° Ces répétitions ne sont pas fréquentes et paraissent bien correspondre à des infections nouvelles dues à la prédisposition spéciale que présentent certains individus à subir les effets du bacille Loëffler.

3° La discrimination des sujets réceptifs à l'aide de la réaction de Schick s'impose dans le but d'éviter les retours offensifs de la diphtérie.

4° Une prophylaxie rigoureuse devient absolument nécessaire ; elle est réalisée :

1° Par la lutte contre les porteurs de germes à l'aide des procédés que nous avons examinés ; les plus récemment préconisés sont les lavages aux solutions de gonacrine et surtout de novarsénobenzol, ainsi que l'emploi du sulfate neutre d'oxyquinoléine ;

2° Par une thérapeutique sévère des manifestations diphtériques, grâce à l'utilisation précoce et prolongée de la sérothérapie ;

3° Par la vulgarisation de la vaccination antidiphtérique avec l'anatoxine de Ramon.

5° Le traitement des porteurs de germes et la sérothérapie constituent les deux procédés de choix que le praticien devra toujours utiliser pour pallier aux nouvelles atteintes de la diphtérie.

Vu :
Le Doyen,
C. SIGALAS

Vu, Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
SABRAZES

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 25 mars 1930
Le Recteur de l'Académie,
F. DUMAS

BIBLIOGRAPHIE

- Artin (Ch.).** — Etude et traitement des porteurs de germes diphtériques. (*Thèse de Paris*, 1927.)
- Audibert.** — L'intra-dermo-réaction à la toxine diphtérique. Réaction de Schick. (*Thèse de Paris*, 1921.)
- Ausset.** — Un cas de récidence de diphtérie. (*Bulletin Soc. de Méd. du Nord*, Lille 1900.)
- Barbier.** — Réapparition de la diphtérie sous l'influence de la rougeole chez des malades traités antérieurement pour une diphtérie. (*Médecine infantile*, Paris, 1906-1907.)
- Camus.** — Vaccination antidiphtérique à l'Académie. (*Quinzaine médicale*, novembre 1929.)
- Carnot.** — Le traitement des porteurs de germes. (*Paris médical*, 1916.)
- Castaigne.** — *Journal médical français consacré à la diphtérie* octobre 1926.
- Concetti.** — Le recidive e le ricadute nella difterite. (*Riv. di clin. pedat.* Firenze, 1903.)
- Couteaud.** — Un cas de révivescence au bout d'un an du virus diphtérique à Madagascar. (*Bulletin Soc. Path. Exot.* Paris, 1908.)
- Deherippon et Lamoril.** — Diphtérie récidivante malgré vaccination. (*Journal des Sciences Méd. de Lille*, 9 décembre 1928.)
- Dessaussé.** — Une épidémie de diphtérie grave à Pessac-sur-Dordogne. (*Thèse de Bordeaux*, 1928.)
- Flandin.** — Deux expériences en grand de vaccination contre la diphtérie par l'anatoxine. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1926.)

- Gérard** (Abel Gilbert). — Les récidives de la diphtérie. (*Thèse de Paris*, 1903-1904.)
- de Gioote et Lamborelle**. — Réinfection diphtérique rapide après une première atteinte. (*Bulletin Soc. Méd. de Gand*, 1903.)
- Krstitch**. — A propos de la diphtérie de la mère et du nourrisson. (*Thèse de Bordeaux* inspirée par M. Sabrazès, 1922-23.)
- Le Blond** (Wilfrid). — Notions actuelles sur le traitement de la diphtérie et celui des porteurs de germes. (*Bulletin médical de Québec*, 1928.)
- Lereboullet, Boulanger-Pillet et Joannon**. — L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie. (*Journal médical français*, 1926.)
- Lereboullet et Gournay**. — La diphtérie chez les vaccinés. (*Paris Méd.*, décembre 1929.)
- Traitement local des nourrissons porteurs de germes diphtériques. (*Science Médicale pratique*.)
- Lesné**. — Efficacité du serum antidiphtérique. (*L'Informateur Médical*, 9 mars 1930.)
- Lorena**. — Contribution à l'étude des rechutes dans la scarlatine et des récidives dans la variole et la rougeole. (*Thèse de Bordeaux* inspirée par M. Sabrazès, 1918-19.)
- Martin (L.) et Darré**. — Rechute de diphtérie après une rougeole (*Bull. Méd. de Paris*, 19 avril 1911.)
- Martin (L.) et Loiseau (G.)**. — L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. (*Journal Médical français*, 1926.)
- Mas Puig**. — Caso clinico de prematura reinfeccion difterica. (*Rev. de Med. y Cirur. Prat.* Madrid 1917.)
- Mozer**. — Douze mois de vaccination par l'anatoxine à l'hôpital maritime de Berck. (*Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris* 1926.)
- Ramon (G.)**. — L'anatoxine diphtérique et les anatoxines en général. (*Journal Médical français*, 1926.)
- Ramon, Debré, Mozer et Mlle Pichot**. — Valeur et durée de l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique. (*L'Informateur Médical*, 2 mars 1930.)

- Raulin.** — Un cas de récidence de la diphtérie. (*Gazette Hebd. des Sciences Médicales de Bordeaux*, 1903.)
- Rouché.** — Les porteurs de bacilles diphtériques. *Thèse de Paris*, 1913.)
- Ruelle.** — L'immunité dans la diphtérie. (*Revue française de pédiatrie*, 1926.)
- Sabrazès et Pauzat.** — La diphtérie de la mère et du nourrisson. La réaction de Schick. (*Gaz. Hebd. des Sciences Méd. de Bordeaux*, n° 36, sept. et n° 37, 10 sept. 1922.)
- Söresen.** — Sur la récidence de la diphtérie. (*Munchen. Medizin. Wochen*, 1911.)
- Spolverini.** — Sulle cause del decorso pin grave nella difterite ricadute. (*Il Policlinico Roma*, 1908.)
- Vernieuwe.** — De la conduite à tenir vis-à-vis des porteurs de germes diphtériques. (*Revue de laryngologie et d'otologie*, 1923.)
- Zoeller.** — De quelques notions nouvelles concernant l'infection diphtérique et l'immunité antidiphtérique. (*Arch. de Méd. et de Pharm. militaires*, 1926.)
- Résultats éloignés de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine; la notion de réactivité. (*Revue intern. de Méd. et de Chir. de Paris*, 192.)
- Zoeller et Ramon.** — La vaccination par voie nasale; la rhinovaccination antitoxique. *Presse Médicale*, août 1927.)
- Zoeller et Manoussakis.** — Histoire de six porteurs rebelles de germes diphtériques. (*Annales de Médecine*, 1925.)
- La désinfection des porteurs de germes diphtériques. (*Journal des Praticiens*, oct. 1928.)

